

Tratamiento farmacológico de trastornos de depresión y ansiedad

James M. O'Donnell, Robert R. Bies y Richard C. Shelton

Los trastornos depresivos y de ansiedad son las enfermedades mentales más comunes y afectan a más del 15% de la población en algún momento de la vida. Con el surgimiento de medicamentos más selectivos y seguros, los antidepresivos y ansiolíticos han pasado del dominio exclusivo de la psiquiatría a otras especialidades médicas, incluida la atención primaria. *A pesar de la seguridad relativa de la mayoría de los antidepresivos y ansiolíticos de uso común, su óptimo empleo requiere una comprensión clara de sus mecanismos de acción, farmacocinética, efectos adversos, posibles interacciones medicamentosas y el diagnóstico diferencial de enfermedades psiquiátricas* (Thronson y Pagalilauan, 2014).

Tanto la depresión como la ansiedad pueden afectar, simultáneamente, a un mismo paciente. Algunos de los fármacos discutidos aquí son efectivos en el tratamiento de ambos tipos de trastornos, lo que sugiere mecanismos comunes de fisiopatología y respuestas a la farmacoterapia. En gran medida, la comprensión actual de los mecanismos fisiopatológicos de la depresión y la ansiedad se han deducido de los mecanismos de acción de los compuestos psicofarmacológicos, especialmente sus acciones sobre la neurotransmisión que involucran serotonina (5HT), NE y GABA (véase capítulo 14). Mientras los trastornos de depresión y ansiedad comprenden una amplia gama de síntomas como cambios del estado de ánimo, el comportamiento, la función somática y la cognición, algunos progresos se han logrado en el desarrollo de modelos de animales que responden con cierta sensibilidad y selectividad a antidepresivos o ansiolíticos (Cryan y Holmes, 2005; Xu *et al*., 2012). En los últimos 50 años se han propiciado avances notables en el descubrimiento y desarrollo de medicamentos para el tratamiento de la depresión y la ansiedad (Hillhouse y Porter, 2015).

Clasificación de los trastornos de ansiedad y de depresión

Síntomas de la depresión

La depresión se clasifica como depresión mayor (es decir, depresión unipolar), trastorno depresivo persistente (distimia) o trastornos bipolares I y II (es decir, enfermedad maníaco depresiva). La depresión bipolar y su tratamiento se mencionan en el capítulo 16. El riesgo de depresión mayor unipolar es de aproximadamente el 15%. La depresión mayor afecta a las mujeres dos veces más que a los hombres (Kessler *et al.*, 1994). Los episodios depresivos se caracterizan por la tristeza, apatía, anhedonia (disminución del interés en actividades normales), bradipsiquia y concentración deficiente, insomnio o incremento del sueño, significativa pérdida o ganancia de peso corporal debido a patrones de alimentación y actividad inadecuados; agitación o retardo psicomotor, sentimientos de culpa y falta de autoestima, disminución de la energía y la libido e ideas suicidas. En los episodios depresivos, los síntomas ocurren durante un periodo de al menos 2 semanas. En algunos casos, los pacientes se quejan de dolor somático u otros síntomas, convirtiéndose en un reto el diagnóstico para los médicos de la atención primaria. Los síntomas depresivos también pueden ser secundarios a otras enfermedades como: el hipotiroidismo, la enfermedad de Parkinson y las afecciones inflamatorias. Además, la depresión a menudo complica el manejo de otras afecciones médicas (p. ej., politraumatismo, cáncer, diabetes y enfermedades cardiovasculares, especialmente infarto del miocardio) (Andrews y Nemeroff, 1994).

La depresión está subdiagnosticada y subtratada (Johansson *et al.*, 2013; Suominen *et al.*, 1998). Aproximadamente del 10 al 15% de las personas con depresión grave intentan suicidarse en algún momento (Chen y Dilsaver, 1996), lo cual demanda que los síntomas de la depresión sean reconocidos y tratados de manera oportuna. Además, se debe evaluar la respuesta a la terapia y tomar decisiones con respecto a la continuación del tratamiento con el fármaco inicial, el ajuste de la dosis, el tratamiento complementario o la medicación alternativa.

Síntomas de ansiedad

La ansiedad es una emoción humana normal que cumple una función adaptativa desde una perspectiva psicobiológica. Los trastornos de ansiedad abarcan una constelación de síntomas e incluyen trastornos de ansiedad generalizada, obsesivo-compulsivos, de pánico, de estrés agudo, de estrés postraumático, PTSD, de ansiedad por separación, fobia social y fobias específicas (Atack, 2003). Los síntomas de ansiedad que conducen al tratamiento farmacológico son aquellos que interfieren, significativamente, en la vida diaria. En el entorno psiquiátrico, los sentimientos de miedo o temor que están desenfocados (p. ej., trastorno de ansiedad generalizado) o fuera de escala con la amenaza percibida (p. ej., fobias específicas), a menudo requieren tratamiento. Estas afecciones, con la excepción de las fobias específicas, pueden tratarse con medicamentos antidepresivos, particularmente los SSRI. El tratamiento farmacológico comprende la administración de fármacos para controlar los episodios agudos de ansiedad y el tratamiento para los trastornos de ansiedad constantes y no aliviados. Los síntomas de ansiedad también suelen estar asociados con la depresión y otras afecciones médicas.

Farmacoterapia para la depresión y la ansiedad

Los antidepresivos mejoran la transmisión serotoninérgica o noradrenérgica. Los sitios de interacción de los fármacos antidepresivos con las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas se muestran en la figura 15-1. En la tabla 15-1 se resumen las acciones de los antidepresivos más utilizados. Los medicamentos más comúnmente empleados y considerados como antidepresivos de segunda generación son los SSRI y los SNRI que poseen menos toxicidad y una mayor seguridad en comparación con los medicamentos de primera generación, que contienen MAOI y TCA (Millan, 2006; Rush *et al.*, 2006).

En los sistemas de monoaminos, la recaptación de neurotransmisores se produce a través de proteínas transportadoras de alta afinidad presinápticas. La inhibición de estos transportadores mejora la neurotransmisión. Al disminuir la recaptura del neurotransmisor, el neurotransmisor está en mayor concentración en la hendidura sináptica, generando mayor interacción del neurotransmisor con su receptor postsináptico (Shelton y Lester, 2006). Lo anterior es el mecanismo de acción de los SSRI, por ello incrementan la concentración endógena de 5HT. De forma similar, los TCA y los MAOI potencian la neurotransmisión monoaminérgica. Los TCA inhiben la recaptación de 5HT, NE y DA a través de SERT, NET,

Abreviaturas

ACh: (*acetylcholine*) Acetilcolina
ADHD: (*attention-deficit/hyperactivity disorder*) Trastorno por déficit de atención con hiperactividad
α_2 AR: (*α_2 adrenergic receptor*) Receptor α_2 adrenérgico
BDNF: (*brain-derived neurotrophic factor*) Factor neurotrófico derivado del cerebro
CNS: (*central nervous system*) Sistema nervioso central
C_p: (*plasma concentration*) Concentración plasmática
CREB: (*cyclic AMP response element binding protein*) Proteína de unión al elemento de respuesta AMP cíclico
CYP: (*cytochrome P450*) Citocromo P450
DA: (*dopamine*) Dopamina
DAT: (*dopamine transporter*) Transportador de dopamina
EEG: (*electroencephalogram*) Electroencefalograma
FDA: (*Food and Drug Administration*) Administración de Alimentos y Medicamentos
GABA: (*γ-aminobutyric acid*) Ácido γ-aminobutírico
GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal
GPCR: (*G protein-coupled receptor*) Receptor acoplado a proteína G
5HT: (*serotonin [5-hydroxytryptamine]*) Serotonina (5-hidroxitriptamina)
IP_3: (*inositol 1,4,5-trisphosphate*) 1,4,5-trisfosfato de inositol
MAO: (*monoamine oxidase*) Monoamino oxidasa
MAOI: (*monoamine oxidase inhibitor*) Inhibidor de la monoamino oxidasa
MDMA: (*methylenedioxymethamphetamine [Ecstasy]*) Metilendioximetanfetamina (Éxtasis)
NE: (*norepinephrine*) Norepinefrina
NET: (*NE transporter*) Transportador de NE
NMDA: (*N-methyl-D-aspartate*) *N*-metil-D-aspartato
PTSD: (*posttraumatic stress disorder*) Desorden de estrés postraumático
SERT: (*5HT transporter*) Transportador 5HT
SNRI: (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor*) Inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina-norepinefrina
SSRI: (*selective serotonin reuptake inhibitor*) Inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina
TCA: (*tricyclic antidepressant*) Antidepresivo tricíclico
VMAT2: (*vesicular monoamine transporter*) Transportador vesicular monoamina

y DAT. Los MAOI al inhibir la degradación de las monoaminas (glutamato, dopamina, adrenalina y serotonina) incrementan los niveles de los neurotransmisores dentro de la terminal presináptica o la hendidura sináptica; por la regulación de MAO_A o MAO_B.

Los efectos a largo plazo de los fármacos antidepresivos evocan mecanismos reguladores que pueden contribuir a la efectividad de la terapia (Shelton, 2000). Estas respuestas contemplan: alteración de la densidad o sensibilidad del receptor adrenérgico o serotoninérgico, alteración en el acoplamiento de la proteína G sobre el receptor y la modificación de las vías de señalización del AMPc, estimulación de los factores neurotróficos y aumento de la neurogénesis en el hipocampo (Schmidt y Duman, 2007). Los efectos antidepresivos persistentes dependen de la inhibición continua de SERT o NET, o de la neurotransmisión serotoninérgica o noradrenérgica alcanzada mediante un mecanismo farmacológico alternativo (Delgado *et al.*, 1991; Heninger *et al*, 1996). Una evidencia convincente sugiere que la señalización sostenida a través de NE o 5HT incrementa la expresión de BDNF, que parece influir en la formación de las neuronas dendríticas, la sinaptogénesis y la neurogénesis (Duman y Duman, 2015).

Los estudios del genoma humano han sugerido nuevos genes que podrían ser blancos terapéuticos, los cuales se deben aprovechar para el descubrimiento de nuevos antidepresivos (Cannon y Keller, 2006; Lin y Lane, 2015). Una vía prometedora de investigación es la selección de receptores glutamatérgicos NMDA con ketamina intravenosa; esto resulta en un rápido efecto antidepresivo, solamente indicado para la depresión fármaco resistente (Abdallah *et al.*, 2015). Otros enfoques implican potenciar la neurogénesis (Pascual-Brazo *et al.*, 2014) o regular las cascadas señalización a través del AMPc (O'Donnell y Zhang, 2004), que pueden verse alteradas en pacientes deprimidos (Fujita *et al.*, 2012).

Consideraciones clínicas con medicamentos antidepresivos

La respuesta al tratamiento con medicamentos antidepresivos generalmente tiene un "retraso terapéutico" que dura de 3 a 4 semanas, antes de que sea evidente un efecto terapéutico medible. No obstante, algunos síntomas se alivian más rápido que otros, por ejemplo, las alteraciones del sueño mejoran más tempranamente y los déficits cognitivos y del humor más tarde (Katz *et al.*, 2004). Si bien parte del retraso es por su farmacocinética, es probable que un componente esté relacionado con cambios postsinápticos. Después de la fase inicial de tratamiento, es típica una fase de tratamiento de mantenimiento de 6 a 12 meses y posteriormente el medicamento se retira en forma gradual. Si un paciente está crónicamente deprimido (es decir, ha estado deprimido por más de dos años) es aconsejable un tratamiento de por vida con un antidepresivo. Aproximadamente dos tercios de los pacientes muestran una marcada disminución de los síntomas depresivos en los momentos iniciales del tratamiento y un tercio alcanza la remisión completa (Rush *et al.*, 2006).

Los antidepresivos no se recomiendan como monoterapia para el trastorno bipolar. Estos fármacos, especialmente los TCA, los SNRI y, en menor medida, los SSRI, pueden inducir el cambio de un episodio depresivo a uno maniaco o hipomaniaco en algunos pacientes (Gijsman *et al.*, 2004; Goldberg y Truman, 2003).

Un tema controvertido con respecto al uso de todos los antidepresivos es su relación con el suicidio (Mann *et al.*, 2006). Se carece de datos que establezcan un vínculo claro entre el tratamiento antidepresivo y el suicidio. Sin embargo, la FDA emitió una advertencia de "caja negra" con respecto al uso de los SSRI y otros antidepresivos en niños y adolescentes debido a la posibilidad de una asociación entre el tratamiento antidepresivo y el suicidio (Isacsson y Rich, 2014). Para los pacientes con depresión grave, el riesgo de no tomar un antidepresivo eficaz supera el riesgo de ser tratado con uno (Gibbons *et al.*, 2007). Sin embargo, es importante monitorizar a los pacientes de cerca, particularmente durante el tratamiento inicial.

Antidepresivos y ansiolíticos

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Los SSRI son efectivos en el tratamiento de la depresión mayor. La sertralina y la paroxetina están aprobadas para el tratamiento del trastorno de estrés postraumático (PTSD). Los SSRI también son ansiolíticos con eficacia demostrada en el tratamiento de la ansiedad generalizada, pánico, ansiedad social y en trastornos obsesivo-compulsivos (Rush *et al.*, 2006). Además, se usan para el tratamiento del síndrome disfórico premenstrual y para prevenir los síntomas vasovagales en la menopausia. La recaptura de 5HT en las terminales presinápticas está regulada por SERT; la recaptura de 5HT es el primer proceso de equilibrio de la 5HT endógena localizada en la hendidura sináptica; por este efecto se considera que se termina la neurotransmisión serotonérgica (véase la figura 15-1). Los SSRI bloquean la recaptura y prolongan la neurotransmisión serotoninérgica. Los SSRI empleados clínicamente son más o menos selectivos para la inhibición de SERT sobre NET (tabla 15-2).

El tratamiento con los SSRI provoca la estimulación de los autorreceptores $5HT_{1A}$ y $5HT_7$ en los núcleos del rafé y de los autorreceptores $5HT_{1D}$ en las terminales serotoninérgicas, lo cual reduce la síntesis y liberación de 5HT. Con el tratamiento continuo con los SSRI, existe una desensibilización de los autorreceptores. Además, la baja regulación de los receptores $5HT_{2A}$ postsinápticos puede contribuir a la eficacia antidepresiva directamente o influir en la función de las neuronas noradrenérgicas y otras, a través de heterorreceptores serotoninérgicos. Otros receptores 5HT postsinápticos probablemente sigan siendo responsables del incremento de las concentraciones sinápticas de 5HT y contribuyan a los efectos terapéuticos de los SSRI.

Los efectos del tratamiento a largo plazo con los SSRI también pueden ser importantes para mediar las respuestas terapéuticas. Estos incluyen la estimulación de los segundos mensajeros regulados por el AMPc y la fosforilación del CREB, así como un aumento en la expresión del BDNF, generando una mayor neurogénesis en el hipocampo (Licznerski y Duman, 2013; Santarelli *et al.*, 2003). El tratamiento continuo con los SSRI reduce la expresión de SERT, lo que resulta en una eliminación reducida de la liberación de la 5HT y una mayor neurotransmisión serotoninérgica (Benmansour *et al.*, 1999).

Inhibidores de la recaptación de la serotonina-norepinefrina

Han sido aprobados para su uso en Estados Unidos cinco medicamentos: venlafaxina y su metabolito desmetilado, desvenlafaxina, duloxetina, milnaciprán y levomilnaciprán, con una estructura no cíclica, que inhiben la recaptación tanto de 5HT como de NE, para tratar la depresión, los trastornos de ansiedad, el dolor u otras afecciones específicas.

Los SNRI inhiben SERT y NET (véase tabla 15-2) y mejoran la neurotransmisión serotoninérgica y noradrenérgica. De manera similar a la acción de los SSRI, la inhibición inicial de SERT induce la activación de

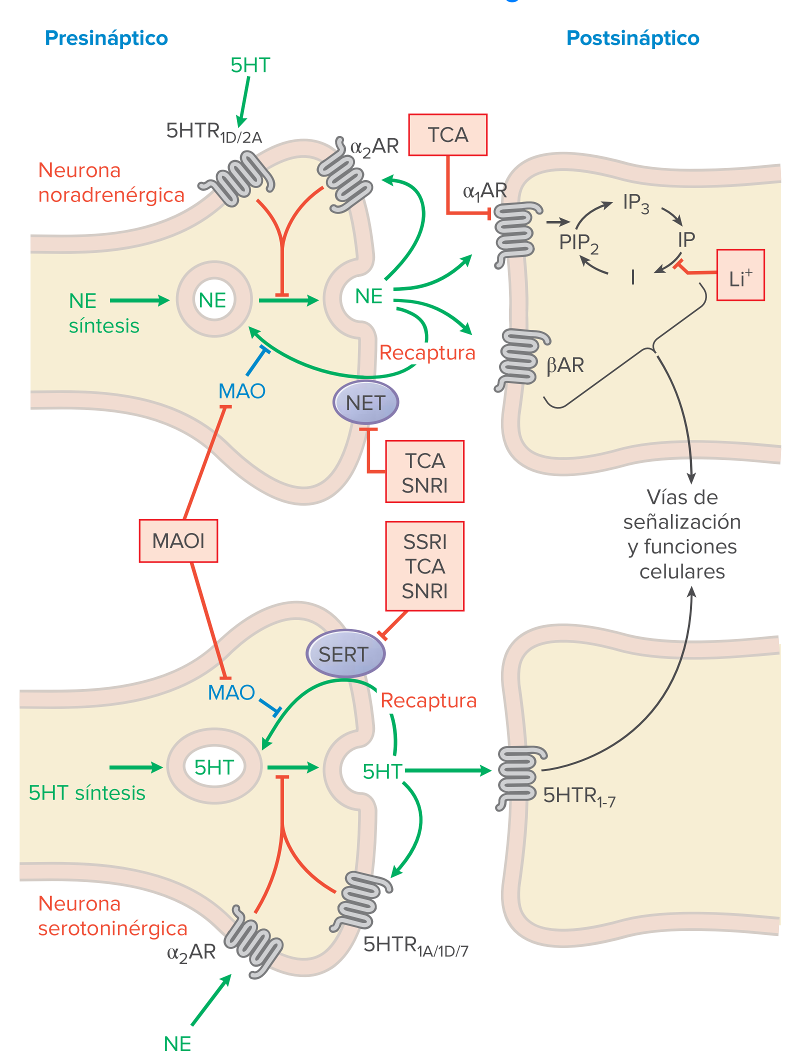


Figura 15-1 *Sitios de acción de los antidepresivos en las terminales nerviosas noradrenérgicas (arriba) y serotonérgicas (abajo).* Los SSRI, los SNRI y los TCA aumentan la neurotransmisión noradrenérgica o serotoninérgica al bloquear el transportador NE o 5HT (NET o SERT) en las terminales presinápticas. Los MAOI inhiben la degradación de NE y 5HT. La trazodona y los medicamentos relacionados tienen efectos directos sobre los receptores 5HT (5HTR), que contribuyen a sus efectos clínicos. El tratamiento prolongado con varios antidepresivos desensibiliza a los autorreceptores y heterorreceptores presinápticos produciendo efectos sostenidos en la neurotransmisión monoaminérgica. Los antidepresivos, al inhibir a los diferentes transportadores NET, SERT y DAT, impiden la recaptura de los neurotransmisores; como consecuencia de esto se incrementa la interacción entre los neurotransmisores y sus receptores. Dicha interacción modifica la acción de las proteínas G, las vías de señalización celular y fosforilan a la PKA o PKC; generando la activación de los receptores inotrópicos y metabotrópicos. Estos efectos están implicados en la medicación a largo plazo de los antidepresivos. El Li^+ inhibe la degradación de IP_3, por lo que incrementa su acumulación, favorece la movilización de Ca^{++} y la activación de PKC. También puede alterar la liberación de neurotransmisores por una variedad de mecanismos (véase capítulo 16: Hipótesis para el mecanismo de acción del litio y su relación con los anticonvulsivantes). Tenga en cuenta que NE y 5HT también pueden afectar las neuronas cada uno activando los receptores presinápticos que se acoplan a las vías de señalización que reducen la liberación del transmisor. I, inositol; IP, inositol monofosfato; IP3, inositol 1,4,5-trisfosfato; PIP2, fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato.

autorreceptores $5HT_{1A}$ y $5HT_{1D}$, lo que resulta en una disminución de la neurotransmisión serotoninérgica por un mecanismo de retroalimentación negativa hasta que estos autorreceptores serotoninérgicos sean desensibilizados. Entonces, la concentración de 5HT en la sinapsis puede interactuar con los receptores postsinápticos de 5HT. La acción noradrenérgica de estos fármacos puede contribuir a cambios en la expresión de BDNF, Trk-B y otros factores neurotróficos y sus vías de señalización (Shelton, 2000). El tratamiento continuo con los SNRI reduce la expresión de SERT o NET y produce una disminución de la liberación de neurotransmisores y un aumento de la neurotransmisión serotoninérgica o noradrenérgica (Zhao *et al.*, 2009).

Los SNRI se desarrollaron con el propósito de que podrían mejorar la respuesta global al tratamiento en comparación con los SSRI (Entsuah *et al.*, 2001). La tasa de remisión con venlafaxina parece ser ligeramente mejor que con los SSRI en los ensayos directos. La duloxetina no sólo se utiliza en el tratamiento para la depresión y la ansiedad, sino también en el tratamiento de la fibromialgia y el dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica (Finnerup *et al.*, 2015). No se ha aprobado su uso en la incontinencia urinaria de esfuerzo (duloxetina), autismo, accesos de calor, alcoholismo, síndromes dolorosos, trastornos disfóricos premenstruales y PTSD (venlafaxina).

Antagonistas de los receptores serotonérgicos

Varios antagonistas de los receptores $5HT_2$ son antidepresivos eficaces. Éstos incluyen dos análogos estructurales cercanos, trazodona y nefazodona, así como mirtazapina y mianserina (no comercializados en Estados Unidos).

La eficacia de la trazodona puede ser algo más limitada que la de los SSRI. Sin embargo, a dosis bajas la trazodona (50-200 mg) se ha usado ampliamente, tanto en forma aislada como concurrente, con los SSRI o los SNRI para tratar el insomnio. Tanto la mianserina como la mirtazapina son sedantes y constituyen el tratamiento de elección para algunos pacientes deprimidos con insomnio. La trazodona bloquea los receptores α_1 adrenérgicos y $5HT_2$ y. Además, inhibe la SERT, pero es menos potente para esta acción en relación con su bloqueo de los receptores $5HT_{2A}$. De manera similar, la acción farmacológica más potente de la nefazodona es el bloqueo de los receptores $5HT_2$. Tanto la mirtazapina como la mianserina bloquean potentemente los receptores de histamina H_1. También tienen cierta afinidad por los receptores α_2 adrenérgicos. Sus afinidades por los receptores $5HT_{2A}$, $5HT_{2C}$ y $5HT_3$ son elevadas, aunque menores que las de los receptores de histamina H_1. Ambos medicamentos aumentan la respuesta antidepresiva cuando se combinan con los SSRI, en comparación con la acción de los SSRI solos. La vor-

TABLA 15-1 Perfiles de los principales antidepresivos

TIPO DE FÁRMACO	DOSIS[a] mg/d	AMINA BIOGÉNICA	EFECTOS SECUNDARIOS									
			AGITACIÓN	CONVUL-SIONES	SEDACIÓN	HIPOTEN-SIÓN	EFECTOS ANTI-ACH	EFECTOS GI	GANANCIA DE PESO	EFECTOS SEXUALES	EFECTOS CARDIACOS	
Inhibidores de la recaptura de NE: antidepresivos tricíclicos de tercera generación												Imipramina
Amitriptilina	100-200	NE, 5HT	0	2+	3+	3+	3+	0/+	2+	2+	3+	
Clomipramina	100-200	NE, 5HT	0	3+	2+	2+	3+	+	2+	3+	3+	
Doxepina	100-200	NE, 5HT	0	2+	3+	2+	2+	0/+	2+	2+	3+	
Imipramina	100-200	NE, 5HT	0/+	2+	2+	2+	2+	0/+	2+	2+	3+	
(+)-Trimipramina	75-200	NE, 5HT	0	2+	3+	2+	3+	0/+	2+	2+	3+	
Inhibidores de la recaptación de NE: antidepresivos tricíclicos de segunda generación												Desipramina
Amoxapina	200-300	NE, DA	0	2+	+	2+	+	0/+	+	2+	2+	
Desipramina	100-200	NE	+	+	0/+	+	+	0/+	+	2+	2+	
Maprotilina	100-150	NE	0/+	3+	2+	2+	2+	0/+	+	2+	2+	
Nortriptilina	75-150	NE	0	+	+	+	+	0/+	+	2+	2+	
Protriptilina	15-40	NE	2+	2+	0/+	+	2+	0/+	+	2+	3+	
SSRI												Fluoxetina
(±)-Citalopram	20-40	5HT	0/+	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0	
(+)-Escitalopram	10-20	5HT	0/+	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0	
(±)-Fluoxetina	20-80	5HT	+	0/+	0/+	0	0	3+	0/+	3+	0/+	
Fluvoxamina	10-200	5HT	0	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0	
(−)-Paroxetina	20-40	5HT	+	0	0/+	0	0/+	3+	0	3+	0	
(+)-Sertralina	100-150	5HT	+	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0	
(±)-Venlafaxina	75-225	5HT, NE	0/+	0	0	0	0	3+	0	3+	0/+	
Antidepresivos atípicos												Bupropión
(−)-Atomoxetina	40-80[b]	NE	0	0	0	0	0	0/+	0	0	0	
Bupropión	200-300	DA, ?NE	3+	4+	0	0	0	2+	0	0	0	
(+)-Duloxetina	80-100	NE, 5HT	+	0	0/+	0/+	0	0/+	0/+	0/+	0/+	
(±)-Mirtazapina	15-45	5HT, NE	0	0	4+	0/+	0	0/+	0/+	0	0	
Nefazodona	200-400	5HT	0	0	3+	0	0	2+	0/+	0/+	0/+	
Trazodona	150-200	5HT	0	0	3+	0	0	2+	+	+	0/+	
Inibidores de la MAO (MAOI)												Selegilina
Fenelsina	30-60	NE, 5HT, DA	0/+	0	+	+	0	0/+	+	3+	0	
Tranilcipromina	20-30	NE, 5HT, DA	2+	0	0	+	0	0/+	+	2+	0	
(−)-Selegilina	10	DA, ?NE, ?5HT	0	0	0	0	0	0	0	+	0	

0: insignificante; 0/+: mínimo; +: ligero; 2+: moderado; 3+: moderadamente grave; 4+: grave. Otros efectos secundarios se describen en el texto. Parches transdérmicos de selegilina están aprobados para el tratamiento de la depresión.

[a] Las dosis máximas o mínimas se usan en dependencia de las necesidades del paciente y la respuesta al medicamento; véase la literatura y las recomendaciones de la FDA.

[b] Niños, 0.5-1 mg/kg, más de 70 kg; véase la caja negra de advertencias.

booksmedicos.org

tioxetina es un potente inhibidor de SERT y se une a varios receptores serotoninérgicos, lo que deriva en mecanismos complejos de acción (Bang-Andersen *et al.*, 2011). La vortioxetina es un agonista parcial en los receptores $5HT_{1A}$, $5HT_{1B}$ y un antagonista en los receptores $5HT_{1D}$, $5HT_3$ y $5HT_7$.

Bupropión

El bupropión posee estructura de la β-fenetilamina. Esto se discute por separado porque parece actuar a través de mecanismos múltiples que difieren algo de los mecanismos de los SSRI y los SNRI (Foley *et al.*, 2006; Gobbi *et al.*, 2003). Mejora la neurotransmisión noradrenérgica y dopaminérgica a través de la inhibición de NET y DAT (aunque sus efectos sobre DAT no son potentes en estudios con animales) (véase la tabla 15-2). El mecanismo de acción del bupropión también puede involucrar la liberación presináptica de NE y DA y los efectos en VMAT2 (véase la figura 8-6). El metabolito hidroxibupropión contribuye en los efectos terapéuticos del compuesto original: este metabolito parece tener una farmacología similar y está presente en niveles sustanciales. El bupropión se indica para el tratamiento de la depresión, la prevención del trastorno depresivo estacional y como tratamiento para dejar de fumar (Carroll *et al.*, 2014). El bupropión provoca efectos sobre el EEG durante el sueño, contrario a los de la mayoría de los medicamentos antidepresivos. Además, el bupropión alivia los síntomas del ADHD y se ha utilizado para el dolor neuropático y la pérdida de peso. Dentro del entorno clínico, el bupropión se usa ampliamente en combinación con los SSRI para obtener una mayor respuesta antidepresiva; sin embargo, existen pocos estudios clínicos que respalden esta práctica.

Antipsicóticos atípicos

Los antipsicóticos atípicos no sólo se emplean en la esquizofrenia, la depresión bipolar y la depresión mayor con trastornos psicóticos, también han ganado un uso adicional no indicado en la etiqueta para la depresión mayor sin características psicóticas (Jarema, 2007). La combinación de aripiprazol o quetiapina con los SSRI y los SNRI, y una combinación de olanzapina y la fluoxetina han sido aprobadas por la FDA para la depresión mayor resistente al tratamiento (es decir, después de una respuesta inadecuada con dos antidepresivos diferentes).

La combinación de olanzapina-fluoxetina está disponible en combinaciones de dosis fijas de 3, 6 o 12 mg de olanzapina y 25 o 50 mg de fluoxetina. La quetiapina puede tener acción antidepresiva primaria por sí sola o en combinación para la depresión resistente al tratamiento, y se ha usado para el insomnio. El mecanismo de acción y los efectos adversos de los antipsicóticos atípicos se describen en el capítulo 16. Los principales riesgos de estos fármacos son el aumento de peso y el síndrome metabólico, un problema mayor para la quetiapina y la olanzapina, que para el aripiprazol.

TABLA 15-2 ■ Selectividad de los antidepresivos sobre los transportadores NET, SERT y DAT

FÁRMACO	SELECTIVIDAD	FÁRMACO	SELECTIVIDAD
NE SELECTIVO	**NET *vs.* SERT**	**5HT SELECTIVO**	**SERT *vs.* NET**
Oxaprotilina	800	*S*-Citalopram	7 127
Maprotilina	532	*R,S*-Citalopram	3 643
Viloxazina	109	Sertralina	1 390
Nomifensina	64	Fluvoxamina	591
Desipramina	22	Paroxetina	400
Protriptilina	14	Fluoxetina	305
Atomoxetina	12	Clomipramina	123
Reboxetina	8.3	Venlafaxina	116
Nortriptilina	4.2	Zimelidina	60
Amoxapina	3.6	Trazodona	52
Doxepina	2.3	Imipramina	26
DA SELECTIVO	**DAT *vs.* NET**	Amitriptilina	8.0
Bupropión	1 000	Duloxetina	7.0
		Dotiepin	5.5
		Milnaciprán	1.6

La selectividad se define como la relación del valor de K_i (SERT/NET, NET/SERT, NET/DAT). Bupropión es selectivo para el DAT relativo a NET y SERT. Tomado de Frazer, 1997; Owens *et al.*, 1997; y Leonard y Richelson, 2000.

Antidepresivos tricíclicos

Si bien los TCA poseen una eficacia establecida, desde hace algún tiempo han promovido efectos secundarios graves y por lo general no se usan como medicamentos de primera línea para el tratamiento de la depresión (Hollister, 1981). Los TCA y los antipsicóticos de primera generación son sinérgicos para el tratamiento de la depresión psicótica. Los TCA de amina terciaria (p. ej., doxepina, amitriptilina) se han administrado en dosis relativamente bajas para tratar el insomnio. Además, debido a los roles de NE y 5HT en la nocicepción, estos medicamentos se usan comúnmente para tratar una variedad de dolencias (Finnerup *et al.*, 2015).

La acción farmacológica de los TCA radica en inhibir a SERT y NET (véase tabla 15-2). Además de inhibir a NET de forma selectiva (desipramina, nortriptilina, protriptilina, amoxapina) o a ambos SERT y NET (imipramina, amitriptilina), los antidepresivos tricíclicos bloquean otros receptores (H_1, $5HT_2$, α_1, M_1. Debido a las actividades comparables de la clomipramina y los SSRI (véanse las tablas 15-2 y 15-4, y Decloedt y Stein, 2010), es tentador sugerir que alguna combinación de estas acciones farmacológicas adicionales contribuye a los efectos terapéuticos de los ATC y posiblemente de los SNRI. Amoxapina es un antagonista del receptor DA; su uso, a diferencia de otros ATC, presenta algún riesgo para el desarrollo de efectos secundarios extrapiramidales como la discinesia tardía.

Inhibidores de la monoaminooxidasa (MAOI)

MAO_A y MAO_B son enzimas mitocondriales ampliamente distribuidas. Las actividades de MAO en el tracto gastrointestinal y el hígado, principalmente MAO_A, protegen el cuerpo de aminas biogénicas en la dieta. En las terminales nerviosas presinápticas, la MAO metaboliza los neurotransmisores monoamino a través de la desaminación oxidativa. MAO_A preferentemente metaboliza 5HT y NE y puede metabolizar DA; MAO_B es efectivo contra 5HT y DA (véanse los capítulos 8 y 13, y Nestler *et al.*, 2015). Los MAOI tienen una eficacia equivalente a la de los TCA pero rara vez se usan debido a su toxicidad e interacciones importantes con algunos medicamentos (p. ej., simpaticomiméticos y algunos opioides) y alimentos (aquellos que contienen altas cantidades de tiramina) (Hollister, 1981). Los MAOI aprobados en Estados Unidos para el tratamiento de la depresión son la tranilcipromina, la fenelzina y la isocarboxazida. Estos fármacos inhiben de forma irreversible tanto la MAO_A como la MAO_B y de esta forma disminuyen la capacidad del cuerpo para metabolizar, no sólo las aminas biogénicas como NE y 5HT, sino también aminas biógenas exógenas como la tiramina. La inhibición de las MAO incrementa la biodisponibilidad de la tiramina dietética; la liberación de tiramina inducida de NE puede causar aumentos marcados en la presión arterial (crisis hipertensiva) (véase capítulo 8).

Este potencial para exacerbar los efectos de las aminas simpáticomiméticas, que actúan en forma indirecta parece relacionarse principalmente con la inhibición de la MAO_A. La selegilina es un inhibidor de la MAO irreversible, pero con especificidad por MAO_B en dosis bajas, lo que evita la actividad MAO_A en el tracto GI y en otros lugares, por lo que es menos probable que cause esta interacción (aunque a dosis más altas, la selegilina también inhibirá la MAO_A). La selegilina está disponible como un parche transdérmico para el tratamiento de la depresión; la administración transdérmica puede reducir el riesgo de reacciones hipertensivas asociadas a la dieta. Algunos MAOI son inhibidores competitivos reversibles de MAO_A. Estos fármacos, como moclobemida y eprobemida, permiten que la tiramina compita con MAO_A y por tanto muestran una capacidad reducida para potenciar los efectos de la tiramina dietética; además se usan en otros lugares, pero no están aprobados para su uso en Estados Unidos (Finberg, 2014).

Farmacocinética

El metabolismo de la mayoría de los antidepresivos está mediado por los CYP hepáticos (véase tabla 15-3) (Probst-Schendzielorz *et al.*, 2015). Algunos antidepresivos inhiben el aclaramiento de otros fármacos por el sistema CYP y esta posibilidad de interacciones farmacológicas debería ser un factor significativo al considerar la elección de los medicamentos. Del mismo modo, las dosis dependen del estado funcional hepático (Mauri *et al.*, 2014). Si bien hay polimorfismos genéticos que influyen en el metabolismo antidepresivo, aún no se ha demostrado que el genotipado de CYP tenga una influencia práctica en la elección del tratamiento farmacológico en entornos clínicos (Dubovsky, 2015).

TABLA 15-3 ■ Disposición de antidepresivos

FÁRMACOS	ELIMINACIÓN $t_{1/2}$ (h) DE LOS FÁRMACOS PARENTERALES ($t_{1/2}$ DEL METABOLITO ACTIVO)	CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA C_P (ng/mL)	CYP INVOLUCRADO EN EL METABOLISMO
Antidepresivos tricíclicos			
Amitriptilina	16 *(30)*	100-250	2D6, 2C19, 3A3/4, 1A2
Amoxapina	8 *(30)*	200-500	
Clomipramina	32 *(70)*	150-500	
Desipramina	30	125-300	
Doxepina	18 *(30)*	150-250	
Imipramina	12 *(30)*	175-300	
Maprotilina	48	200-400	
Nortriptilina	31	60-150	
Protriptilina	80	100-250	
Trimipramina	16 *(30)*	100-300	
Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina			
R,S-Citalopram	36	75-150	3A4, 2C19
S-Citalopram	30	40-80	3A4, 2C19
Fluoxetina	53 *(240)*	100-500	2D6, 2C9
Fluvoxamina	18	100-200	2D6, 1A2, 3A4, 2C9
Paroxetina	17	30-100	2D6
Sertralina	23 *(66)*	25-50	2D6
Inhibidores de la recaptura de serotonina-norepinefrina			
Duloxetina	11	—	2D6
Venlafaxina	5 *(11)*	—	2D6, 3A4
Otros antidepresivos			
Atomoxetina	5-20; niños, 3	—	2D6, 3A3/4
Bupropión	11	75-100	2B6
Mirtazapina	16	—	2D6
Nefazodona	2-4	—	3A3/4
Reboxetina	12	—	—
Trazodona	6	800-1 600	2D6

Los valores muestran la $t_{1/2}$ de eliminación de los antidepresivos usados en la práctica clínica; los números entre paréntesis representan la vida media $t_{1/2}$ de los metabolitos activos. Fluoxetina (2D6), fluvoxamina (1A2, 2C8, 3A3/4), paroxetina (2D6) y nefazodona (3A3/4) son inhibidores potentes del CYP; sertralina (2D6), citalopram (2C19) y venlafaxina son inhibidores menos potentes. Las concentraciones plasmáticas son las observadas a dosis clínicas habituales.
Fuente: Paquete de aprobación de la FDA anexo en el Apéndice II de este libro.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Todos los SSRI son activos por vía oral y poseen vidas medias de eliminación que permiten la dosificación una vez al día (Hiemke y Hartter, 2000). En el caso de la fluoxetina, la acción combinada del precursor y el metabolito desmetilado norfluoxetina permite una formulación semanal. El CYP2D6 está involucrado en el metabolismo de la mayoría de los SSRI y los SSRI son inhibidores moderadamente potentes de esta isoenzima. Esto conlleva a un incremento significativo en las interacciones de fármacos para mujeres posmenopáusicas bajo tratamiento contra el cáncer de mama y el antagonista de los estrógenos, el tamoxifeno (véase capítulo 68). Estos antidepresivos no están contraindicados en esta situación clínica debido a que la venlafaxina y desvenlafaxina son inhibidores débiles de CYP2D6. Sin embargo, se debe tener cuidado al combinar los SSRI con medicamentos metabolizados por CYP. Los SSRI como escitalopram y citalopram que exhiben una disminución dependiente de la edad en el metabolismo del CYP2C19, se deben administrar con cuidado en pacientes de edad avanzada.

Inhibidores de la recaptación de la serotonina-norepinefrina

Preparados de liberación inmediata y de liberación prolongada (tableta o cápsula) de venlafaxina propicia niveles estables de fármaco en plasma dentro de tres días. Las vidas medias de eliminación para la venlafaxina parental y su metabolito activo y principal desmetilvenlafaxina son de 5 y 11 h, respectivamente. La desmetilvenlafaxina se elimina por metabolismo hepático y por excreción renal. Se recomiendan reducciones de la dosis de venlafaxina para pacientes con insuficiencia renal o hepática. La duloxetina tiene una $t_{1/2}$ de 12 h y no se recomienda para aquellos con enfermedad renal en etapa terminal o insuficiencia hepática.

Antagonistas del receptor de la serotonina

La mirtazapina tiene una $t_{1/2}$ de eliminación de 16-30 h. Por tanto, no se sugieren los cambios de dosis con una frecuencia entre 1-2 semanas. La dosis inicial recomendada de mirtazapina es de 15 mg/día, con una dosis máxima recomendada de 45 mg/d. El aclaramiento de mirtazapina disminuye en los ancianos y en pacientes con insuficiencia renal o hepática de moderada a grave. La farmacocinética y los efectos adversos de mirtazapina pueden tener un componente selectivo de enantiómeros (Brockmöller *et al.*, 2007). La trazodona alcanza niveles plasmáticos tres días después de un régimen de dosificación. La dosis de trazodona generalmente comienza con 150 mg/d en subdosis, con incrementos de 50 mg cada 3-4 días. La dosis máxima recomendada es de 400 mg/d para pacientes ambulatorios y de 600 mg/d para hospitalizados. La nefazodona tiene un $t_{1/2}$ de sólo 2-4 h; su principal metabolito hidroxinefazodona tiene un $t_{1/2}$ de 1.5-4 h.

Bupropión

La eliminación de bupropión tiene una $t_{1/2}$ de 21 h e involucra rutas tanto hepáticas como renales. Los pacientes con cirrosis hepática grave deben recibir un máximo de dosis de 150 mg cada dos días. También se debe considerar la reducción de la dosis en casos de insuficiencia renal.

Antidepresivos tricíclicos

Los TCA o sus metabolitos activos tienen una vida media plasmática de 8-80 h; esto posibilita la dosificación una vez al día para la mayoría de los compuestos (Rudorfer y Potter, 1999). Las concentraciones estables ocurren luego de varios días y semanas después de comenzado el tratamiento, en función de la $t_{1/2}$. Los TCA se eliminan en gran medida por los CYP hepáticos (consulte la tabla 15-3). Los ajustes de dosificación de los TCA normalmente se realizan en dependencia de la respuesta clínica del paciente, no según los niveles plasmáticos. No obstante, el control de la concentración plasmática tiene una estrecha relación con la respuesta al tratamiento: existe una ventana terapéutica relativamente estrecha. Aproximadamente el 7% de los pacientes que metaboliza los TCA lentamente se debe a una variante de la isoenzima CYP2D6, y causan una diferencia de 30 veces en las concentraciones plasmáticas entre diferentes pacientes que recibieron la misma dosis de TCA. Para evitar la toxicidad en "metabolizadores lentos", se deben controlar los niveles plasmáticos y ajustar las dosis.

Inhibidores de la monoaminooxidasa

Los MAOI se metabolizan por acetilación. Una porción significativa de la población (50% de la población caucásica y un porcentaje aún mayor entre los asiáticos) son "acetiladores lentos" (véase la tabla 7-2 y la figura 60-4) y presentarán niveles plasmáticos elevados. Los MAOI no selectivos utilizados en el tratamiento de la depresión son inhibidores irreversibles, lo que propicia que hasta al menos dos semanas no se pueda recuperar la actividad de MAO, a pesar de que el fármaco original se excreta en 24 h (Livingston y Livingston, 1996). La recuperación de la función enzimática normal depende de la síntesis y el transporte de nuevas MAO a las terminales nerviosas monoaminérgicas.

Efectos adversos

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Los SSRI no tienen efectos secundarios cardiovasculares importantes. Los SSRI son generalmente libres de efectos secundarios antimuscarínicos (sequedad de boca, retención urinaria, confusión) y no bloquean los receptores α adrenérgicos. La mayoría de los SSRI, con la excepción de la

paroxetina, no bloquean los receptores de histamina y generalmente no son sedantes (tabla 15-4).

Los efectos secundarios adversos de los SSRI provocados por la estimulación excesiva de los receptores $5HT_2$ del cerebro pueden ser insomnio, aumento de la ansiedad, irritabilidad y disminución de la libido y empeoran de forma efectiva los síntomas depresivos prominentes. El exceso de actividad en los receptores $5HT_2$ espinales causa efectos secundarios sexuales como: disfunción eréctil, anorgasmia y retraso eyaculatorio (Clayton *et al.*, 2014). Estos efectos pueden ser más prominentes con la paroxetina (Vaswani *et al.*, 2003). Los aspectos de la disfunción sexual se pueden tratar tanto en hombres como en mujeres con el inhibidor de la fosfodiesterasa 5 sildenafil (Nurnberg, 2001; Nurnberg *et al.*, 2008; véase también el capítulo 45). La estimulación de receptores $5HT_3$ en el CNS y la periferia contribuyen a los efectos adversos GI que generalmente se limitan a las náuseas, pero pueden incluir diarreas y emesis. Algunos pacientes experimentan aumento de la ansiedad especialmente con las dosis iniciales de los SSRI. Con el tratamiento continuo, algunos pacientes también refieren una disminución en las habilidades intelectuales y la concentración. En general, no hay una relación directa entre las concentraciones séricas de los SSRI y la eficacia terapéutica. Por tanto, los ajustes de dosis se basan más en la evaluación de la respuesta clínica y en el tratamiento de los efectos secundarios.

La supresión repentina de antidepresivos puede precipitar un síndrome de abstinencia (Harvey y Slabbert, 2014). Para los SSRI o SNRI, los síntomas de abstinencia pueden incluir mareos, dolor de cabeza, nerviosismo, náuseas e insomnio. Este síndrome de interrupción parece ser más intenso para paroxetina y venlafaxina debido a sus vidas relativamente cortas y, en el caso de la paroxetina, por la falta de metabolitos activos. Por el contrario, el metabolito activo de la fluoxetina, norfluoxetina, tiene una $t_{1/2}$ (1-2 semanas), tan prolongada que pocos pacientes experimentan síntomas de abstinencia con la interrupción de la fluoxetina.

A diferencia de otros SSRI, la paroxetina se asocia con un mayor riesgo de malformaciones cardíacas congénitas si se administra en el primer trimestre del embarazo (Gadot y Koren, 2015). La venlafaxina también se asocia con un mayor riesgo de complicaciones perinatales.

TABLA 15-4 ■ Potencia de antidepresivos seleccionados en los receptores muscarínicos, histamínicos H_1 y α_1 adrenérgicos

FÁRMACOS	TIPO DE RECEPTOR		
	MUSCARÍNICOS COLINÉRGICOS	HISTAMÍNICOS H_1	α_1 ADRENÉRGICOS
Amirtriptilina	18	1.1	27
Amoxapina	1 000	25	50
Atmoxetina	≥1 000	≥1 000	≥1 000
Bupropión	40 000	6 700	4 550
R,S-Citalopram	1 800	380	1 550
S-Citalopram	1 240	1 970	3 870
Clomipramina	37	31.2	39
Desipramina	196	110	130
Doxepina	83.3	0.24	24
Duloxetina	3 000	2 300	8 300
Fluoxetina	2 000	6 250	5 900
Fluvoxamina	24 000	>100 000	7 700
Imipramina	91	11.0	91
Maprotilina	560	2.0	91
Mirtazapina	670	0.1	500
Nefazodona	11 000	21	25.6
Nortriptilina	149	10	58.8
Paroxetina	108	22 000	>100 000
Protriptilina	25	25	130
Reboxetina	6 700	312	11 900
Sertralina	625	24,000	370
Trazodona	>100 000	345	35.7
Trimipramina	59	0.3	23.8
Venlafaxina	>100 000	>100 000	>100 000

Los valores son potencias determinadas experimentalmente (valores de K_i, nM) para la unión de receptores que contribuyen a efectos secundarios comunes de fármacos antidepresivos utilizados clínicamente: receptores colinérgicos muscarínicos (p. ej., boca seca, retención urinaria, confusión); receptores H_1 (sedación); y receptores α_1 adrenérgicos (hipotensión ortostática, sedación), Leonard y Richelson, 2 000.

Inhibidores de la recaptación de la serotonina-norepinefrina

Los SNRI tienen efectos secundarios similares a los de los SSRI, como las náuseas, el estreñimiento, el insomnio, los dolores de cabeza y la disfunción sexual. La formulación de venlafaxina de liberación inmediata puede inducir hipertensión diastólica sostenida (presión arterial diastólica >90 mm Hg en visitas semanales consecutivas) entre el 10 y el 15% de los pacientes con dosis altas; este riesgo se reduce con la presentación de liberación prolongada. Este efecto de venlafaxina no se puede asociar simplemente con la inhibición de NET porque la duloxetina no comparte el efecto secundario.

Antagonistas del receptor de la serotonina

Con respecto a los antagonistas del receptor de la serotonina, los principales efectos secundarios de la mirtazapina, observados en más del 10% de los pacientes son la somnolencia, y el aumento del apetito y del peso. Un efecto secundario poco común de la mirtazapina es la agranulocitosis. El empleo de la trazodona en raras ocasiones está asociado con el priapismo. La nefazodona se retiró voluntariamente del mercado en varios países después de que se asociaron casos raros de insuficiencia hepática con su uso. En Estados Unidos, la nefazodona se comercializa con una advertencia de caja-negra con respecto a la hepatotoxicidad.

Bupropión

Los efectos secundarios típicos asociados con bupropión incluyen ansiedad, taquicardia leve e hipertensión, irritabilidad y temblor. Otros efectos secundarios suelen ser dolor de cabeza, náuseas, boca seca, estreñimiento, supresión del apetito, insomnio y, en raras ocasiones, agresión, impulsividad y agitación. Las convulsiones dependen de la dosis y C_p y, raras veces se presentan dentro del rango de dosis recomendadas. El bupropión debe evitarse en pacientes con trastornos convulsivos, así como en aquellos con bulimia, debido a un mayor riesgo de convulsiones (Horne *et al.*, 1988; Noe *et al.*, 2011). En dosis más altas que la recomendada para la depresión (450 mg/d) el riesgo de ataques convulsivos aumenta significativamente. El uso de formulaciones de liberación prolongada evita el pico de concentración máxima observada después de la dosificación y minimiza la posibilidad de alcanzar niveles de fármaco asociados con un mayor riesgo de convulsiones.

Antidepresivos tricíclicos

Los TCA son antagonistas potentes de los receptores H_1 de histamina y esto contribuye a los efectos sedantes de los TCA (véase tabla 15-4). El antagonismo de los receptores ACh muscarínicos favorece la disminución cognitiva y efectos adversos mediados por el sistema nervioso parasimpático (visión borrosa, boca seca, taquicardia, estreñimiento, dificultad para orinar). Paulatinamente se desarrolla cierta tolerancia a estos efectos anticolinérgicos. El antagonismo de los receptores α_1 adrenérgicos promueve la hipotensión ortostática y la sedación. El aumento de peso es otro efecto secundario de esta clase de antidepresivos.

Los TCA tienen efectos similares a la quinidina en la conducción cardiaca y pueden amenazar la vida con una sobredosis. Se debe evitar el uso de estos en pacientes con enfermedades cardiacas. Al igual que otros medicamentos antidepresivos, los TCA también disminuyen el umbral convulsivo.

Inhibidores de monoaminooxidasa

La crisis hipertensiva generada de las interacciones entre alimentos o medicamentos es una de las toxicidades potencialmente mortales asociadas con el uso de los MAOI (Rapaport, 2007). Los alimentos que contienen tiramina son un factor contribuyente. La MAO_A dentro de la pared intes-

tinal y las MAO_A y MAO_B en el hígado normalmente degradan la tiramina dietética. Cuando se inhibe la MAO_A, la tiramina puede entrar en la circulación sistémica y ser absorbida por las terminaciones nerviosas adrenérgicas, donde causa la liberación de catecolaminas de las vesículas de almacenamiento. Las catecolaminas liberadas estimulan los receptores postsinápticos en la periferia, y acrecientan la presión sanguínea a niveles peligrosos. El uso concomitante de MAOI y otros medicamentos que contienen compuestos simpaticomiméticos también originan una elevación de la presión sanguínea potencialmente peligrosa para la vida. En comparación con la tranilcipromina e isocarboxazida, el parche transdérmico de selegilina (selectivo para MAO_B) es mejor tolerado y más seguro, al igual que los inhibidores reversibles competitivos moclobemida y eprobemida. Otro problema grave y potencialmente mortal con la administración crónica de MAOI es la hepatotoxicidad.

Interacciones con otros fármacos

La mayoría de estos medicamentos son metabolizados por CYP hepáticos, especialmente por el CYP2D6. Por tanto, otros fármacos que son sustratos o inhibidores de CYP2D6 pueden incrementar las concentraciones plasmáticas del fármaco primario. La combinación de otras clases de antidepresivos con los MAOI es desaconsejable y puede conducir al *síndrome serotoninérgico*, que consiste en efectos cognitivos, autonómicos y somáticos debidos al exceso de serotonina. Los síntomas del síndrome serotoninérgico incluyen hipertermia, rigidez muscular, mioclono, temblores, inestabilidad autonómica, confusión, irritabilidad y agitación; y pueden progresar hacia el coma y la muerte.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

La paroxetina y, en menor grado, la fluoxetina son potentes inhibidores de CYP2D6 (Hiemke y Hartter, 2000). Los otros SSRI, fuera de la fluvoxamina, son al menos inhibidores moderados de CYP2D6. Esta inhibición puede contribuir a un aumento desproporcionado de las concentraciones plasmáticas de fármacos metabolizados por CYP2D6 cuando se acrecientan las dosis de estos fármacos. La fluvoxamina inhibe directamente al CYP1A2 y al CYP2C19; la fluoxetina y la fluvoxamina también producen el mismo efecto al CYP3A4. Una interacción importante es el incremento sérico de los TCA que puede observarse durante la administración conjunta de TCA y SSRI.

Los MAOI mejoran los efectos de los SSRI debido a la inhibición del metabolismo de 5HT. La administración conjunta de estos fármacos puede producir ascensos sinérgicos en el 5HT cerebral extracelular, lo que propicia el síndrome serotoninérgico (véase discusión previa). Otros fármacos que pueden inducir el síndrome de serotonina son las anfetaminas sustituidas como MDMA (éxtasis), que liberan directamente 5HT de las terminales nerviosas.

Los SSRI no se deben iniciar hasta al menos 14 días después de la interrupción del tratamiento con un MAOI; esto permite la síntesis de la nueva MAO. Para los SSRI, excepto la fluoxetina, deben transcurrir al menos 14 días antes de comenzar el tratamiento con un MAOI después de finalizado el tratamiento con un SSRI. Debido a que el metabolito activo norfluoxetina tiene una $t_{1/2}$ de 1-2 semanas, deben pasar al menos cinco semanas entre la interrupción de la fluoxetina y el inicio de un MAOI.

Inhibidores de la recaptación de la serotonina-norepinefrina

Si bien se recomienda un periodo de 14 días entre la interrupción del tratamiento con MAOI y el inicio del tratamiento con venlafaxina, se considera seguro un intervalo de siete días. La duloxetina tiene un intervalo similar para la iniciación después de la terapia MAOI; por el contrario, sólo se necesita un periodo de espera de cinco días antes de comenzar el tratamiento con MAOI después de finalizar la duloxetina. El incumplimiento de estos periodos de espera requeridos puede provocar el síndrome serotoninérgico.

Antagonistas del receptor de la serotonina

Es posible que deba reducirse la dosis de trazodona cuando se administra junto con medicamentos que inhiben el CYP3A4. La mirtazapina es metabolizada por los CYP 2D6, 1A2 y 3A4 y puede interactuar con medicamentos que comparten estas vías de CYP, lo que requiere reducciones de dosis mutuas. La trazodona y la nefazodona son inhibidores débiles de la captación de 5HT y no deben administrarse con inhibidores de la MAOI debido al riesgo de aparición del síndrome serotoninérgico.

Bupropión

La ruta principal del metabolismo para bupropión es CYP2B6. El bupropión y su metabolito hidroxibupropión pueden inhibir CYP2D6. El CYP es el responsable del metabolismo de varios SSRI (tabla 15-3), así como de algunos β bloqueadores y el haloperidol, entre otros. Por tanto, debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacciones de bupropión con SSRI y otros fármacos metabolizados por CYP2D6 hasta que la seguridad de la combinación esté firmemente establecida.

Antidepresivos tricíclicos

Los medicamentos que inhiben el CYP2D6 como el bupropión y los SSRI pueden aumentar las exposiciones plasmáticas de los TCA. Los TCA pueden potenciar las acciones de aminas simpaticomiméticas y no deben usarse al mismo tiempo que los IMAO o dentro de los 14 días posteriores a la interrupción de los IMAO. *Varios fármacos tienen efectos secundarios similares a los TCA, y con el empleo conjunto se corre el riesgo de efectos secundarios* (consúltese la discusión previa en Efectos adversos); aquí se incluyen antipsicóticos como la fenotiazina, antiarrítmicos de tipo 1C y otros fármacos con efectos antimuscarínicos, antihistamínicos y α adrenérgicos.

Inhibidores de la monoaminooxidasa

El síndrome serotoninérgico es la reacción adversa más grave para los IMAO (véase "Efectos adversos"). La causa más común del síndrome de serotonina en pacientes que toman IMAO es la coadministración accidental de un antidepresivo inhibidor de la recaptación de 5HT o triptófano. Otras interacciones medicamentosas graves incluyen aquellas con meperidina y tramadol. Los IMAO también interactúan con simpaticomiméticos tales como pseudoefedrina, fenilefrina, oximetazolina, fenilpropanolamina y anfetamina; éstos se encuentran comúnmente en los medicamentos para el resfriado y la alergia y en los suplementos dietéticos, y deben evitarse en pacientes que consumen IMAO. Asimismo, los pacientes tratados con IMAO deben evitar los alimentos que contienen altos niveles de tiramina: productos de soya, carnes y embutidos secos, frutas secas, cervezas caseras y de barril, vino tinto, alimentos fermentados y encurtidos, y quesos curados (FDA, 2010).

Fármacos ansiolíticos

Los tratamientos primarios para los trastornos relacionados con la ansiedad incluyen los SSRI, SNRI, las benzodiacepinas, la buspirona y los antagonistas β adrenérgicos (Atack, 2003). Los SSRI y la venlafaxina SNRI son bien tolerados con un perfil razonable de efectos secundarios; se distinguen por su actividad antidepresiva documentada y ansiolítica con tratamiento prolongado. Las benzodiacepinas son ansiolíticos efectivos para el tratamiento agudo y prolongado. Su uso genera preocupación debido a su potencial de dependencia y abuso, así como a los efectos negativos sobre la cognición y la memoria. La buspirona, al igual que los SSRI, es efectiva después del tratamiento prolongado. Actúa, al menos en parte, a través del sistema serotoninérgico, donde es un agonista parcial de los receptores 5HT1A. La buspirona también tiene efectos antagónicos en los receptores D_2, pero la relación entre este efecto y sus acciones clínicas es incierta. Los antagonistas β adrenérgicos, particularmente aquellos con una mayor selectividad (p. ej., propranolol y nadolol), se usan ocasionalmente para la ansiedad, miedo para hablar en público; su uso es limitado debido a los efectos secundarios significativos, como la hipotensión.

Los antihistamínicos y los hipnóticos se han probado como ansiolíticos, pero en general no se recomiendan debido a sus perfiles de efectos secundarios y la disponibilidad de medicamentos superiores. La hidroxicina, que produce sedación a corto plazo, se usa en pacientes que no pueden disponer de otros tipos de ansiolíticos (p. ej., aquellos con antecedentes de abuso de fármacos o alcohol en el que se evitarían las benzodiacepinas). El cloro hidrato se ha utilizado para la ansiedad situacional, pero existe un estrecho intervalo de dosis en el que se observan efectos ansiolíticos en ausencia de sedación significativa; por consiguiente, no se recomienda el uso de cloro hidrato.

Consideraciones clínicas con medicamentos ansiolíticos

La elección del tratamiento farmacológico para la ansiedad está dictada por los trastornos específicos relacionados con la ansiedad y la necesidad clínica de efectos ansiolíticos agudos (Millan, 2003). Entre los ansiolíticos comúnmente utilizados sólo las benzodiacepinas y los antagonistas β adrenérgicos resultan efectivos ante eventos agudos. El uso de antagonistas β adrenérgicos generalmente se limita al tratamiento de la ansiedad situacional. Se requiere un tratamiento prolongado con los SSRI, los SNRI y la buspirona para producir y mantener los efectos ansiolíticos. Cuando se desea un efecto ansiolítico inmediato, las benzodiacepinas son el tratamiento ideal.

Las benzodiacepinas como alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, lorazepam y oxazepam, son eficaces en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico y la

ansiedad situacional. Independientemente de sus efectos ansiolíticos, las benzodiacepinas producen efectos sedantes, hipnóticos, anestésicos, anticonvulsivos y relajantes musculares. Además, afectan negativamente el control motor, perjudican el rendimiento cognitivo, la memoria y potencian los efectos de otros sedantes, incluido el alcohol. Los efectos ansiolíticos de esta clase de fármacos están mediados por interacciones alostéricas con el complejo pentamérico de receptor de benzodiacepina-$GABA_A$, en particular, receptores $GABA_A$ que comprenden subunidades α2, α3 y α5 (capítulos 14 y 19). El mecanismo de acción principal de las benzodiacepinas es potenciar los efectos inhibidores del neurotransmisor GABA.

Una preocupación respecto al uso de las benzodiacepinas para el tratamiento de la ansiedad es la dependencia y abuso. Los pacientes con ciertos trastornos de la personalidad o un historial de abuso de fármacos o alcoholismo son particularmente susceptibles. Sin embargo, el riesgo de dependencia debe equilibrarse con la necesidad de tratamiento, porque las benzodiacepinas son efectivas tanto en el tratamiento a corto como a largo plazo de pacientes con episodios de ansiedad sostenidos o recurrentes. Además, la interrupción de las benzodiacepinas, en ausencia de otro tratamiento farmacológico, provoca una acentuada recaída. La abstinencia a las benzodiacepinas después del tratamiento prolongado, particularmente con aquellas de acción rápida, puede incluir un incremento de la ansiedad y las convulsiones. Por esta razón, es importante que la interrupción se lleve a cabo de forma gradual.

Las benzodiacepinas causan diversos efectos adversos como sedación, alteraciones leves de la memoria, disminución del estado de alerta y un tiempo de reacción más lento (lo que puede ocasionar accidentes). Los problemas de memoria pueden incluir déficits visoespaciales, pero se manifestarán clínicamente de diversas maneras incluida la dificultad para encontrar palabras. Ocasionalmente pueden ocurrir reacciones paradójicas con su empleo como el incremento de la ansiedad que a veces suele convertirse en ataques de pánico. Otras reacciones patológicas pueden incluir irritabilidad, agresión o desinhibición del comportamiento. También pueden acontecer reacciones amnésicas (es decir, pérdida de memoria durante periodos particulares). Las benzodiacepinas no deben ser usadas por mujeres embarazadas; ha habido informes raros de defectos craneofaciales. Además, cuando se ingieren antes del parto, pueden causar sedación en el neonato y abstinencia prolongada. En los ancianos, las benzodiacepinas aumentan el riesgo de caídas y deben usarse con precaución. Estos medicamentos son más seguros que los sedantes hipnóticos clásicos en la sobredosis y generalmente son fatales sólo si se combinan con otros depresores del CNS.

Las benzodiacepinas tienen cierto potencial de abuso, aunque es considerablemente inferior a la de otros agentes hipnóticos-sedantes clásicos. Cuando ocurre, por lo general se trata de un patrón de abuso múltiple, frecuentemente relacionado con intentos fallidos de controlar la ansiedad.

La tolerancia a los efectos ansiolíticos se desarrolla con el uso prolongado lo que promueve que algunos pacientes aumenten la dosis de benzodiacepinas con el tiempo. De ahí que las benzodiacepinas deberían usarse durante cortos periodos junto con otros medicamentos (p. ej., los SSRI) o en psicoterapias basadas en la evidencia (p. ej., terapia cognitivo-conductual para trastornos de ansiedad).

Los SSRI y la venlafaxina SNRI son tratamientos de primera línea para la mayoría de los tipos de trastornos de ansiedad, excepto cuando se desea un efecto farmacológico agudo. La fluvoxamina está aprobada sólo para el trastorno obsesivo compulsivo. Tanto sus acciones antidepresivas como los efectos ansiolíticos, se manifiestan después de un tratamiento prolongado. Otro de los medicamentos con acciones sobre la neurotransmisión serotoninérgica serían trazodona, nefazodona y mirtazapina, que también se usan en el tratamiento de los trastornos de ansiedad. Los detalles con respecto a la farmacología de estas clases se presentaron anteriormente en este capítulo.

Tanto los SSRI como los SNRI son beneficiosos en afecciones de la ansiedad; específicas como el trastorno de ansiedad generalizada, las fobias sociales, el trastorno obsesivo compulsivo y el trastorno de pánico. Estos efectos parecen estar relacionados con la capacidad de la serotonina para regular la actividad de las estructuras cerebrales como: la amígdala y el *locus* cerúleo, que se cree que están involucradas en la génesis de la ansiedad. Curiosamente, los SSRI y los SNRI a menudo producirán incremento de la ansiedad a corto plazo, que se disipará con el tiempo. Sin embargo, muchos pacientes con trastornos de ansiedad requerirán dosis que son aproximadamente las mismas que las requeridas para el tratamiento de la depresión. Los pacientes ansiosos parecen ser particularmente propensos a reacciones graves de interrupción con ciertos medicamentos como la venlafaxina y la paroxetina, por lo que se requiere una lenta reducción.

La buspirona se usa en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (Goodman, 2004). Al igual que los SSRI, la buspirona requiere un uso prolongado para obtener una respuesta terapéutica efectiva. Además, la buspirona al igual que los SSRI, carece de muchos de los otros efectos farmacológicos de las benzodiacepinas: no es un anticonvulsivo, relajante muscular o sedante, y no afecta el rendimiento psicomotor ni provoca dependencia. La buspirona es principalmente efectiva en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada, pero no para otros trastornos de ansiedad. Los pacientes con trastorno de pánico a menudo notan una intensificación de la ansiedad aguda después del inicio del tratamiento con buspirona; esto puede ser debido a que la buspirona causa un crecimiento de las tasas de activación del *locus* cerúleo que se cree que es la base de la fisiopatología del trastorno de pánico.

Agradecimientos: *Ross J. Baldessarini contribuyó con este capítulo en ediciones recientes de este libro. Hemos conservado parte de su texto en la edición actual.*

Datos farmacológicos para su formulario personal: *trastornos de depresión y ansiedad*

Fármacos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y sugerencias
Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina		
Citalopram Escitalopram Fluoxetina Fluvoxamina Paroxetina Sertralina Vilazodona	• Trastornos de ansiedad y depresión • Trastorno obsesivo-compulsivo, PTSD • SERT selectivo, poco efecto en NET • Vilazodona también actúa como agonista parcial $5HT_{1A}$	• Algunos efectos secundarios incluyen trastornos gastrointestinales • Puede causar disfunciones sexuales • Incrementa el riesgo de pensamiento y comportamiento suicidas • Síndrome de serotonina con MAOI • Algunas interacciones CYP • Vilazodona no se asocia con disfunciones sexuales o ganancia de peso corporal
Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina		
Venlafaxina Desvenlafaxina Duloxetina Milnaciprán Levomilnaciprán	• Ansiedad y depresión, ADHD, autismo, fibromialgia, PTSD, síntomas de menopausia • Inhibidores de SERT y NET	• Algunos efectos secundarios incluyen náuseas y vértigo • Incrementa el riesgo de pensamiento y comportamiento suicidas • Puede causar disfunción sexual • Duloxetina y milnaciprán están contraindicados en el glaucoma de ángulo abierto o ángulo cerrado no controlado

(*continúa*)

Datos farmacológicos para su formulario personal: *trastornos de depresión y ansiedad (continuación)*

Fármacos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y sugerencias
Antidepresivos tricíclicos		
Amitriptilina Clomipramina Doxepina Imipramina Trimipramina Nortriptilina Maprotilina Protriptilina Desipramina Amoxapina	• Bloqueo de receptores SERT, NET, α_1, H_1 y M_1. • Depresión mayor	• Generalmente reemplazado por antidepresivos más nuevos, con menos efectos secundarios • Numerosos efectos secundarios: hipertensión ortostática, ganancia de peso corporal, trastornos gastrointestinales, disfunción sexual, convulsiones, latidos cardiacos irregulares • No debe usarse dentro de los 14 días posteriores a la toma de MAOI • Pensamientos o comportamiento suicidas
Antipsicóticos atípicos		
Aripiprazol Brexpiprazol Lurasidona Olanzapina Quetiapina Risperidona	• Depresión mayor resistente y trastornos psicóticos • Esquizofrenia • Depresión bipolar	• Véase Capítulo 16 para más detalles • Síndrome metabólico e incremento del peso corporal
Inhibidores de monoamino oxidasas		
Isocarboxazida Fenelzina Selegilina Tranilcipromina	• Inhibir MAO_A y MAO_B para prevenir el colapso de NE, DA y 5HT • Trastorno de depresión mayor resistente a otros antidepresivos	• Muchos efectos secundarios, que incluyen aumento del peso corporal y disfunción sexual; reemplazado por antidepresivos más nuevos • Pensamientos suicidas • Eliminación lenta • Puede causar crisis de hipertensión si se toma con alimentos/bebidas que contienen tiramina • La selegilina a dosis más bajas es selectiva para MAO_B (que se encuentra en las neuronas serotoninérgicas) • Selegilina, como parche transdérmico, está aprobado para el tratamiento de la depresión
Antidepresivos atípicos		
Bupropión Trazodona Nefazodona Mirtazapina Mianserina (no se comercializa en Estados Unidos) Vortioxetina	• Depresión • Dejar de fumar (bupropión) • Insomnio (dosis bajas de trazodona)	• Bupropión es un inhibidor de DAT utilizado para ayudar a dejar de fumar; sin efecto secundario de ganancia de peso • Mirtazapina, trazodona y nefazodona son antagonistas del receptor $5HT_2$ • Mirtazapina y trazodona pueden causar somnolencia y deben tomarse antes de acostarse • Riesgo de insuficiencia hepática con nefazodona • Vortioxetina: inhibidor de SERT, agonista de $5HT_{1A}$ y antagonista de $5HT_3$ • Pensamientos o comportamiento suicida • No usar dentro de los 14 días de tomar MAOI

Bibliografía

Abdallah CG, *et al*. Ketamine as a promising prototype for a new generation of rapid-acting antidepressants. *Ann N Y Acad Sci* **2015**;*1344*:66–77.

Andrews JM, Nemeroff CB. Contemporary management of depression. *Am J Med* **1994**;*97*:24S–32S.

Atack JR. Anxioselective compounds acting at the GABA(A) receptor benzodiazepine binding site. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* **2003**;*2*:213–232.

Bang-Andersen B, *et al*. Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenyl-sulfanyl) phenyl]piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Med Chem* **2011**;*54*:3206–3221.

Benmansour S, *et al*. Effects of chronic antidepressant treatments on serotonin transporter function, density, and mRNA level. *J Neurosci* **1999**;*19*:10494–10501.

Brockmöller J, *et al*. Pharmacokinetics of mirtazapine: enantioselective effects of the CYP2D6 ultra rapid metabolizer genotype and correlation with adverse effects. *Clin Pharmacol Ther* **2007**;*81*:699–707.

Cannon TD, Keller MC. Endophenotypes in the genetic analyses of mental disorders. *Annu Rev Clin Psychol* **2006**;*2*:267–290.

Carroll FI, *et al.* Bupropion and bupropion analogs as treatments for CNS disorders. *Adv Pharmacol* **2014**;*69*:177–216.

Chen YW, Dilsaver SC. Lifetime rates of suicide attempts among subjects with bipolar and unipolar disorders relative to subjects with other axis I disorders. *Biol Psychiatry* **1996**;*39*:896–899.

Clayton AH, *et al*. Antidepressants and sexual dysfunction: mechanisms and clinical implications. *Postgrad Med* **2014**;*126*:91–99.

Cryan JF, Holmes, A. The ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety. *Nat Rev* **2005**;*4*:775–790.

Decloedt EH, Stein DJ. Current trends in drug treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* **2010**;*6*:233–242.

Delgado PL, *et al*. Rapid serotonin depletion as a provocative challenge test for patients with major depression: relevance to antidepressant action and the neurobiology of depression. *Psychopharmacol Bull* **1991**;*27*:321–330.

Dubovsky SL. The usefulness of genotyping cytochrome P450 enzymes in the treatment of depression. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* **2015**;*11*:369–379.

Duman CH, Duman RS. Spine synapse remodeling in the pathophysiology and treatment of depression. *Neurosci Lett* **2015**;*601*:20–29.

Entsuah AR, *et al*. Response and remission rates in different subpopulations with major depressive disorder administered venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or placebo. *J Clin Psychiatry* **2001**;*62*:869–877.

FDA. Avoid food-drug interactions. Publication no. (FDA) CDER 10-1933, **2010**, pp. 21–22. Available at: http://www.fda.gov/drugs. Accessed March 17, 2016.

Finberg JP. Update on the pharmacology of selective inhibitors of MAO-A and MAO-B: focus on modulation of CNS monoamine neurotransmitter release. *Pharmacol Ther* **2014**;*143*:133–152.

Finnerup NB, *et al*. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* **2015**;*14*:162–173.